УДК: 616.34-008.87:616.94-036.1

Роль микробиомы кишечника в патогенезе сепсиса и некротического энтероколита у недоношенных детей

А.И. Адилова, А.А. Полухова, А.Ф. Панахова, С.З.Меджидова
Научно-исследовательский Институт Педиатрии имени К.Фараджевой, г. Баку

Адрес электронной почты автора: adilova.aya@bk.ru

Açar sözlər: Mikrobioma, dizbakterioz, erkən neonatal sepsis, son neonatal sepsis.
Ключевые слова: микробиома, дизбактериоз, ранний неонтальный сепсис, поздний, неонатальный сепсис
Keywords: Microbiome, dysbiosis, early neonatal sepsis, late neonatal sepsis.

Смертность среди глубоконедоношенных детей с массой тела при рождении <1500 г достигает 15%. Среди оставшихся в живых до выписки, высока частота серьезных заболеваний, таких как некротизирующий (некротический) энтероколит (НЭК), ранний неонатальный сепсис и поздний неонатальный сепсис. Более 25% преждевременных родов связаны с микробной инвазией в амниотическую полость [9,10,11]. Микробиом кишечника недоношенных подвергается раннему разрушению до достижения бактериального созревания [12]. Предполагается, что бактериальная колонизация кишечника при рождении и послеродовой дисбактериоз кишечника предшествуют развитию НЭК и поздний неонатальный сепсис у глубоконедоношенных детей [5,6,7,19]. Бактериальная колонизация у недоношенных детей сильно отличается от доношенных и зависит от наличия у матери хориоамнионита [10,11,13], от гестационного возраста, способа родов, типа кормления, воздействия антибиотиков, факторов окружающей среды и от длительности пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) [14,15]. Более 50% мекония недоношенных содержат бактерии, и их доля увеличивается с увеличением срока беременности. Исследователи обнаружили разнообразие кишечных бактерий у недоношенных детей с риском позднего неонатального сепсиса и НЭК. Большинство исследований показывают нарушение работы Proteobacteria и Firmicutes, предшествующих НЭК у глубоконедоношенных детей [6,7,8,16,17].

В основном Ранний неонатальный сепсис, как правило, вызывают микроорганизмы, приобретенные во время родов. Большинство детей имеют симптомы в течение 6 ч после рождения. В основном возбудителем является стрептококки группы B (GBS) и грамотрицательные кишечные микроорганизмы. (преимущественно Escherichia coli) [4,18]. У новорожденных, также был выявлен Haemophilus influenzae особенно у недоношенных. Другие случаи, как правило, вызываются грамотрицательными кишечными бациллами (например, видами Klebsiella) и некоторыми грамположительными организмами (Listeria monocytogenes, энтерококками [например, Enterococcus faecalis, E. faecium], стрептококками группы D [например, Streptococcus bovis], альфа-гемолитическими стрептококками и стафилококками) [5,6,7].

Поздний неонатальный сепсис обычно передается из окружающей среды (например, неонатальная инфекция, приобретенная в больнице). Стафилококки составляют от 30 до 60% случаев с поздним началом и чаще всего возникают из-за центральных сосудистых катетеров / E. coli также становится все более важной причиной позднего сепсиса, особенно у младенцев с очень низкой массой тела. Выделение Enterobacter cloacae или Cronobacter sakazakii (ранее Enterobacter sakazakii) из крови или спинномозговой жидкости может происходить из-за

инфицированной смеси. Все более важными причинами позднего сепсиса становятся разные виды Candida, встречающиеся у 12–18% младенцев с крайне низкой массой тела [4,5,6,7,18].

Некоторые вирусные инфекции (например, диссеминированный простой герпес, энтеровирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус) также могут быть причиной сепсиса как с ранним, так и с поздним началом [20,21].

Хотя хориоамнионит не связан напрямую со смертностью недоношенных детей. Однако в сочетании с синдромом системной воспалительной реакции плода [22] он стимулирует иммунное созревание, сопровождающееся многочисленными заболеваниями глубоконедоношенных новорожденных.

После рождения ранний сбалансированный микробиом кишечника имеет решающее значение для физиологических функций и созревания иммунной системы [23] . В последнее время появилось много доказательств, указывающих на важность кишечного микробиома в обеспечении устойчивости к колонизации против патогенов или условно-патогенных кишечных патобионтов. Нарушение созревания бактериального микробиома кишечника, а именно дисбактериоз кишечника, предрасполагает новорожденных к НЭК и внутрибольничной инфекции или позднего неонатального сепсиса [11,23]. Плохой соматический рост у глубоконедоношенных детей связан с нарушением оси кишечник-мозг, искаженным составом микробиоты кишечника [5,6,12], неадекватным потреблением калорий и существующими неонатальными заболеваниями. Хотя многочисленные исследования подтверждают мнение о том, что кишечные бактерии играют важную роль в патогенезе НЭК, раннего и позднего сепсиса, не было ни одного конкретного вида бактерий, идентифицированного в качестве возбудителя. Тем не менее, несколько микроорганизмов были замешаны в НЭК, в основном из типа Firmicutes (коагулазонегативные стафилококки) и Proteobacteria (Cronobacter sakazakii, Klebsiella sp. и E. coli) [7,8]. В частности, повышенная численность вида Clostridium spp. и связанные с ним токсины также наблюдались в стуле новорожденных с НЭК [8,24,25]. Приобретение Streptococcus группы B (GBS) и E. coli в процессе родов было определено как основной причиной раннего неонатального сепсиса в течение 3 дней после родов у недоношенных детей [24. Между тем, комменсалы кожи или кишечника, включая Staphylococcus spp., E. coli, K. pneumoniae или Candida spp. обычно вызывают поздний неонатальный сепсис [7,8].

Для сравнения, четыре основных бактериальных типа, присутствующих в кишечнике как у здоровых новорожденных, так и у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, включают Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria и Bacteroidetes]. Надо также отметить, что, у недоношенных новорожденных и новорожденных с очень низкой массой тела наблюдается более низкое микробное разнообразие, нарушенный микробиом кишечника и увеличивающаяся колонизация потенциально патогенных микроорганизмов, приобретенных в больнице, по сравнению с доношенными детьми соответствующего возраста [26]. Например, GBS и Escherichia coli были частой причиной тяжелого раннего сепсиса и смерти в отделениях интенсивной терапии [27].

Считается, что меконий - уникальное вещество, состоящее из желчных кислот, секрета поджелудочной железы, эпителиальных клеток, образующихся в результате физиологического процесса внутриутробного проглатывания околоплодных вод до рождения. Сбор образцов мекония является более простым, быстрым и неинвазивным по сравнению с процедурой амниоцентеза. Анализ микробиома мекония у младенцев может иметь важное значение для лучшего понимания микробного образования в кишечнике человека, а также его потенциальной роли в здоровье и заболевании младенцев.

Созревание кишечного микробиома. Grier, et al. [28] показали аналогичную картину с 95 недоношенными детьми со сроком беременности 28,8 ± 3,4 недели и 25 доношенными детьми. Была проанализирована микробиота кишечника субъектов в постменструальном возрасте от 24 до 46 недель. Относительная численность классов составляла Bacilli (Firmicutes) 41,8%,

Gammaproteobacteria (Proteobacteria) 23,0%, Clostridia (Firmicutes) 22,5%, Actinobacteria (Actinobacteria) 6,5% и Bacteroidia (Bacteroidetes) 5,1%. От 27 недель гестации до 30 недель наблюдалось закономерное прогрессирование с преобладанием Bacilli (Firmicutes), Gammaproteobacteria (Proteobacteria) и Clostridia (Firmicutes).

Исследование 32 новорожденных с очень низкой массой тела, которое включало 3 НЭК, 8 поздний неонатальный сепсис и 21 здоровый контроль, подтвердило мнение о том, что развитие микробиома было индивидуальным и не зависело от НЭК и позднего неонатального сепсиса76. В большинстве случаев в стуле преобладали Enterobacteriaceae, Enterococcus, Staphylococcus и Bacteroides с уменьшением количества Bifidobacterium, что явилось последствием использования антибиотиков

Таким образом, послеродовой кишечник глубоко недоношенных детей заселен в структурированной последовательности факультативными анаэробами, за которыми следуют облигатные анаэробы. Первоначальный класс — это бациллы, за которыми следует рост гаммапротеобактерий и, затем, рост клостридии. Существуют Lactobacillus, Bifidobacillus, а также типы Bacteroidetes и Actinobacteria. Окончательная картина хорошо устанавливается к скорректированному возрасту от 30 до 36 недель.

La Rosa, et al [29] заявили, что скорость структурированного созревания кишечного микробиома зависела от возраста гестации при рождении и постнатального возраста. В исследовании Черниковой и соавт. показано, что гестационный возраст при рождении имел значительное влияние на микробиом кишечника, а индекс Симпсона составлял 0,35 для экстремально недоношенных новорожденных по сравнению с 0,65 для глубоко недоношенных новорожденных. Gregory, et al. [30] согласны с тем, что гестационный возраст при рождении определяет траекторию развития микробиома в течение первых 3 недель жизни.

Gregory, et al. [30] изучили 3 группы по 10 недоношенных <32 недель беременности в каждой группе, состоящих на кормлении с преобладанием материнского грудного молока (MBM - maternal breast milk), пастеризованного донорского человеческого молока (PDHM - pasteurised donor human milk) или детской смеси (IF – infant formula). На микробиом кишечника недоношенных детей оказывали влияние масса тела при рождении ($p < 0,001$), послеродовой возраст ($p < 0,001$) и виды вскармливания ($p < 0,001$). В кишечнике преобладали бациллы (Firmicutes) и лактобациллы (Firmicutes) до 28-30 - недельного возраста, особенно у детей с экстремально низкой массой тела, вскармливаемых детской смесью. У детей на грудном вскармливании было больше Clostridia (Firmicutes) и Enterobacteriales (Proteobacteria). Последовательность у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, была Bacillales, Lactobacillales, затем Enterobacteriales, Clostridiales и Bifidobacteriales. Дети на искусственном вскармливании имели более высокие стойкие Bacillales и Lactobacillales. При искусственном вскармливании, Clostridiales было в 10 раз больше у младенцев с очень низкой массой тела по сравнению с младенцами с экстремально низкой массой тела. Разнообразие Шеннона при грудном вскармливании увеличилось с 2,2 до 2,8, а при искусственном вскармливании с 2,1 до 2,9.

Было также выявлено, что несмотря на то, что анте и интранатальная антибиотикопрофилактика направлена на предотвращение раннего сепсиса, особенно инфекции стрептококка группы В, у новорожденных, перинатальные антибиотики влияют на типы присутствующих бактерий и разнообразие микробиома кишечника недоношенных. Arboleya, et al. [31] провели ретроспективное когортное исследование с участием 27 новорожденных со сроком гестации 24–32 недели и 13 доношенными (контролем), родившимися естественным путем, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Перинатальные антибиотики, включая интранатальную антимикробную профилактику, привели к увеличению количества Enterobacteriaceae. Между тем, значительно более высокая численность Comamonadaceae (Proteobacteria), Staphylococcaceae (Firmicutes) и Bacilli (Firmicutes) ($p <0,05$) наблюдалась у младенцев, не подвергавшихся воздействию

антибиотиков. В другом исследовании Arboleya et al. продемонстрировали, что введение антибиотиков значительно снижает уровень Bifidobacterium у недоношенных новорожденных на 10-й день жизни ($p < 0,05$)

Brooks, et al. [32] провели метагеномное исследование микробов, присутствующих у 50 недоношенных новорожденных в окружающей среде в отделении интенсивной терапии. Обычными штаммами, присутствующими в окружающей среде и кишечнике, были Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae.

Taft, et al. [33] изучали недоношенных новорожденных <29 недель с 33 LONS и 33 из контрольной группы в 2 местах. Нарушение микробиома кишечника до появления позднего неонатального сепсиса зависело от постнатального возраста и локализации заболевания. Это означало, что микробиом окружающей среды оказывает влияние на микробиом кишечника.

Таким образом, большинство исследований продемонстрировало, что микробный дисбактериоз предшествует НЭК у недоношенных детей. связь между увеличением численности представителей типа Proteobacteria и снижением численности представителей Firmicutes и Bacteroidetes с предрасположенностью к НЭК у недоношенных новорожденных была хорошо подтверждена систематическим обзором и метаанализом, основанным на данных последовательностей, собранных из предыдущих исследований [7,8,24,25]. Несмотря на то, что дисбактериоз кишечника является основным фактором патогенеза НЭК, конкретная роль микроорганизмов и их взаимодействия с иммунной системой хозяина еще предстоит выяснить. Таким образом, вместе с недоразвитым адаптивным иммунитетом недоношенных детей и повышением протеобактерий (Proteobacteria) может запускаться избыточная провоспалительная реакция в кишечнике, вызывающая повреждение кишечника и некроз [34].

Добавление в смеси бифидобактерий ускоряет созревание микробиома и уменьшает воспаление кишечника у крайне недоношенных детей. Пробиотическая смесь устраняет вредные последствия у детей, получавших антибиотики или рожденных путем кесарева сечения (бифидо-, лакто- и пропионовокислые бактерии). Пробиотики защищают недоношенных детей от некротизирующего энтероколита и сепсиса. Комбинация пробиотиков снижает летальность у недоношенных детей. Кишечный дисбиоз у детей в ОРИТ способствует задержке роста патогенных бактерий. Длительное пребывание в реанимации приводит к потере полезной микрофлоры

ЛИТЕРАТУРА

1.Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Турти Т.В. и др. Т.В.-Кишечная микробиота у недоношенных детей-современное состояние проблемы // Педиатрическая фармакология, 2015, 12(3), с. 296-303.

2.Epstein F.H., Goldenberg R.L., Hauth J.C. et al. Intrauterine Infection and Preterm Delivery // N. Engl. J. Med. 2000, 342, p.1500-1507.

3.Been J.V., Lievense S., Zimmermann L.J. et al. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis // J. Pediatr. 2013, 162, 236–242.

4.Klinger G., Levy I., Sirota L. et al. Israel Neonatal, N. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009, 201, p. 38.e1–38.

5.Claud E.C., Keegan K.P., Brulc, J.M. et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants // Microbiome, 2013, 1, 20.

6.Madan J.C., Salari R.C., Saxena, D. et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2012, 97, p.456-462.

7. Carl M.A., Ndao I.M., Springman, A.C. et al. Sepsis from the gut: The enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections // Clin. Infect. Dis. 2014, 58, p. 1211-1218.

8. Mai V., Torrazza R.M., Ukhanova M. et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants // PLoS ONE 2013, 8, e52876.

9. Soraisham A.S., Singhal N. McMillan D.D. et al. Canadian Neonatal, N. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009, 200, p.371-376.

10. Strunk T., Doherty D., Jacques, A. et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants // Pediatrics 2012, 129, p.134-141.

11. Venkatesh K.K., Jackson W., Hughes B.L. et al. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality // J. Perinatol. 2019, 39, p.673-682.

12. Staude B., Oehmke F., Lauer, T. et al. The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies // Biomed Res. Int. 2018, 2018, 7218187.

13.Shatrov J.G., Birch S.C.M., Lam, L.T. et al. and Cerebral Palsy: A Meta-Analysis // Obstet. Gynecol. 2010, 116, 387–392.

14. Ogunyemi, D.; Murillo, M.; Jackson, U. et al. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2003, 13, p.102-109.

15.Henderick, J.G.E., Zwittink R.D., van Lingen R.A. et al. The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019, 9, 85.

16. Pammi M., Cope, J., Tarr P.I. et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis // Microbiome 2017, 5, 31.

17. Wandro S., Osborne S., Enrique, C. The Microbiome and Metabolome of Preterm Infant Stool Are Personalized and Not Driven by Health Outcomes, Including Necrotizing Enterocolitis and Late-Onset Sepsis // mSphere 2018, 3

18. Stoll B.J., Hansen N.I., Sánchez P.J. et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues // Pediatrics 2011, 127, p.817-826

19. Dong Y., SpeerC.P. Late-onset neonatal sepsis: Recent developments // Arch. Dis. Child.-Fetal Neonatal Ed. 2015, 100, p.257-263.

20. Andre' Kidszun et al.Viral infections in Neonates with Suspected Late-Onset Bacterial Sepsis-A Prospective Cohort-Study // Am J.Perinatol 2017

21. Pfeiffer J. K., Sonnenburg J. L. The intestinal microbiota and viral susceptibility // Front Microbiol. 2011; 2: 92.

22. Lahra M.M., Beeby P.J., Jeffery H.E. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: A 10-year hospital cohort study // Arch. Dis. Child. Fetal., 2009, 94, p.13-16.

23. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Faye-Petersen, O. et al. The Alabama Preterm Birth study: Polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006, 195, p.803-808

24. Groer M., Luciano A.A., Dishaw, L. et al. Development of the preterm infant gut microbiome: A research priority // Microbiome 2014, 2, 38.

25. Younge N.E., Newgard C.B., Cotten C.M. et al. Disrupted Maturation of the Microbiota and Metabolome among Extremely Preterm Infants with Postnatal Growth Failure // Sci. Rep. 2019, 9, 8167.

26. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms 2019, 7, 14.

27. Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science 2005, 308, 1635

28. Grier A., Qiu X., Bandyopadhyay S. et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infnt growth. Microbiome 2017, 5, 158.

29. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou,Y. et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111, 12522–12527.

30. Gregory K.E., Samuel, B.S., Houghteling, P. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infant // Microbiome 2016, 4, 68.

31. Arboleya S., Sanchez B., Milani, C. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics // J. Pediatr. 2015, 166, p. 538-544.

32. Brooks B., Olm, M.R., Firek, B.A. et al. Strain-resolved analysis of hospital rooms and infants reveals overlap between the human and room microbiome // Nat. Commun. 2017, 8, 1814.

33. Taft D.H., Ambalavanan N., Schibler, K.R. et al. Center Variation in Intestinal Microbiota Prior to Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. PLoS ONE 2015, 10, e0130604.

34. Stewart C.J., Marrs E.C., Magorrian S. et al. The preterm gut microbiota: Changes associated with necrotizing enterocolitis and infection // Acta Paediatr. 2012, 101, p.1121-1127.

Xülasə

Vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrdə sepsis və nekrotik enterokolitin patogenezində bağırsaq mikrobiomunun rolu

A.İ. Ədilova, A.Ə. Poluxova, A.F. Pənahova, S.Z.Məcidova

Vaxtından əvvəl doğulanlar (VƏD) pediatriyanın aktual tibbi-sosial problemlərindən biridir. ÜST-ün məlumatlarına görə hər il dünyada 1.5 milyona yaxın vaxtından əvvəl doğuşlar qeydə alınır. Bu kontinget uşaqlar arasında kritik vəziyyətlər və poliorqan çatışmazlığı nəticəində letallıq 26-37 % arasında tərəddüd edir. Müəyyən edilmişdir ki, 25% təsadüflərdə baş verən vaxtından əvvəl doğuşlar amniotik boşluğun mikrob invaziyası ilə əlaqəlidir. Ehtimal olunur ki, vaxtından əvvəl doğulanların bağırsağının bakterial invaziyası, həmçinin bağırsaq disbakteriozu dərin yarımçıq doğulmuş körpələrdə NEK və sepsisin inkişafının əsas risk amilləridir. Təqdim olunan məqalə vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sepsis və NEK patogenezində bağırsaq mikrobiomunun rolunu hestasiya yaşından, bədən kütləsindən asılı olaraq bağırsaq mikrobiomunda baş verən dəyişikliklərin, onun strukturunda üstünlük təşkil edən bakteriyalar, basillər və s. tədqiqinə həsr olunmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, probiotik vaxtından əvvəl doğulanları NEK və sepsis kimi ciddi patologiyalardan qoruyur, digər tərəfdən kombinə olunan probiotiklər vaxtından əvvəl doğulanların letallıq səviyyəsini azaldır, uzun müddət reanimasiya şöbəsində müalicə alan vaxtından əvvəl doğulanlarda isə faydalı mikrofloranın səviyyəsinin azalması müşahidə edilir. Bu gün vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sepsis və NEK patogenezində bağırsaq mikrobiomonun rolunun, disbakteriozun korreksiyası ilə bağlı daha dərin, geniş spektrli tədqiqatların aparılması tələb olunur.

Summary

The role of the intestinal microbiome in the pathogenesis of sepsis and necrotizing enterocolitis in premature infants

A.I. Adilova, A.A. Polukhova, N.F. Panahova, S.Z.Macidova

According to WHO, about 1.5 million premature births are registered worldwide every year. Rest of mortality as a result of critical situations and multiple organ failure among children of this group ranges from 26-37%. It has been established that premature birth, which occurs in 25% of cases, are associated with microbial invasion of amniotic fluid. It is assumed that is most cases bacterial intestinal invasion of preterm infants, as well as intestinal dysbiosis, are thought to be the main risk factors for NEC and sepsis in very preterm infants. The presented study illustrates the role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of sepsis and NEC in premature infants, the research of changes occurring in the intestinal microbiome depending on gestational age, body weight,

predominating in its structure bacteria, bacilli, etc. It has been established, that using of probiotics in premature protect from serious pathologies, such as NEC and a sepsis, on the other hand, the using of combined probiotics in premature reduce a mortality, the same time in premature babies, which for a long time are treated in the intensive care unit, a decrease in the level of useful microflora is observed. İt is required to conduct a deeper and wide range of researches on role of intestinal microbiomes in the pathogenesis of sepsis and NEC in premature babies associated with the correction of dysbiosis.

Daxil olub: 03.12.2024